

PCT

UNISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> : <b>C07C 209/10, 211/52</b>		<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/35851</b> (43) Date de publication internationale: 22 juin 2000 (22.06.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/03090 (22) Date de dépôt international: 10 décembre 1999 (10.12.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/16164 17 décembre 1998 (17.12.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): AVENTIS CROPSCIENCE S.A. [FR/FR]; 55, avenue René Cassin, F-69009 Lyon (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ANCEL, Jean-Erick [FR/FR]; 14, rue Lucien Begule, F-69230 Saint-Genis-Laval (FR). DARNAND, Eliane [FR/FR]; 40, rue George Martin Witkowski, F-69005 Lyon (FR). (74) Mandataire: BALMEFREZOL, Ludovic; Aventis CropScience S.A., Boîte Postale 9163, F-69263 Lyon Cedex 09 (FR).			(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Publiée Avec rapport de recherche internationale.
(54) Title: METHOD FOR PREPARING POLYHALOGENATED PARATRIFLUOROMETHYLANILINES (54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE PARA-TRIFLUOROMETHYLANILINES POLYHALOGENEES (57) Abstract <p>The invention concerns a novel method for preparing polyhalogenated paratrifluoromethylanilines particularly useful as reaction intermediates for preparing compositions used as insecticides. The products of the inventive method are obtained by the action of ammonia on polyhalogenated para-trifluoromethylbenzene at a temperature ranging between 150 and 350 °C. The inventive reaction can be carried out in the presence of an alkaline halide.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparation de para-trifluorométhylanilines polyhalogénées particulièrement intéressantes comme intermédiaires de réaction pour la préparation de composés utilisés comme insecticides. On obtient les produits du procédé de l'invention par action d'ammoniac sur des para-trifluorométhylbenzènes polyhalogénés à une température comprise entre 150 et 350 °C. La réaction de l'invention peut être conduite en présence d'un halogénure alcalin.</p>			

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Hérzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**PROCEDE DE PREPARATION DE PARA-  
TRIFLUOROMETHYLANILINES POLYHALOGENEES.**

**Description**

La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparation de para-trifluorométhylanilines polyhalogénées, plus particulièrement de dihalogéno-para-trifluorométhylanilines.

Les procédés permettant la préparation d'anilines substituées par un atome d'halogène ont fait l'objet de nombreux travaux ainsi que de nombreux brevets ou publications.

Ainsi, le brevet américain 4 096 185 a pour objet un procédé d'amination de composés aromatiques halogénés, telle la para-trifluorométhylaniline, à partir de para-chloro-trifluorométhylbenzène et avec utilisation d'une combinaison catalytique particulière visant à améliorer le rendement de la réaction.

Le procédé du brevet américain 4 197 259 décrit la préparation d'anilines monohalogénées par la mise en œuvre de conditions de réaction difficiles liées à l'emploi d'un amidure alcalin comme agent aminant ; l'utilisation d'un tel amidure alcalin exigeant en effet de conduire la réaction en l'absence de toute trace d'eau dans le milieu réactionnel, ces conditions de réaction rendant assez problématique l'industrialisation d'un tel procédé ; de telles conditions de réaction impliquant, en outre, d'importantes difficultés liées à la dissipation de la chaleur de réaction.

Le brevet est-allemand 292 238 concerne la préparation d'anilines nitrées et monohalogénées.

La demande de brevet européen 173 202 décrit la préparation de 5-chloro-2-nitroanilines.

Le brevet japonais 5 255 206 et la demande de brevet européen 543 633 ont pour objet la préparation, respectivement, de monofluoro-anilines et de trifluorométhylanilines monofluorées.

Ainsi, et malgré l'importance du nombre des travaux réalisés pour la mise au point de nouvelles voies de synthèse, notamment en vue d'améliorer les procédés connus de préparation d'anilines halogénées, la presque totalité des méthodes connues à ce jour ne concernent que les seules anilines monohalogénées.

5 En outre, et bien qu'on connaisse par le brevet japonais 7 025 834 un procédé de préparation de nitroanilines polyhalogénées, l'application de ces réactions à des composés substitués par un groupement trifluorométhyle n'est souvent pas transposable du fait, entre autre, de la faible réactivité conférée aux réactifs par ce groupement trifluorométhyle.

10 L'un des buts de la présente invention est de procurer une méthode de préparation de para-trifluorométhylanilines polyhalogénées.

Un autre but de l'invention est de résoudre les problèmes liés à la préparation d'anilines 2,6-dihalogénées et 4-trifluorométhylées tout en évitant la formation de produits de polyamination ainsi que de produits d'hydrogénation du reste

15 aromatique.

Un but supplémentaire du procédé de l'invention est de favoriser la formation de para-trifluorométhylanilines polyhalogénées plutôt que des isomères meta-trifluorométhylés.

20 Il a maintenant été trouvé que ces objectifs peuvent être atteints en tout ou partie grâce au procédé selon l'invention.

Il s'agit d'un procédé de préparation de dérivés polyhalogénés de la trifluorométhylaniline par réaction trifluorométhylbenzènes polyhalogénés, particulièrement de 3,4,5-trihalogéno-trifluorométhylbenzènes, par exemple de 4-

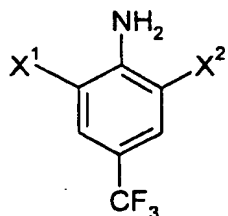
25 bromo-3,5-dichloro-trifluorométhyl-benzène ou de 3,4,5-trichloro-trifluorométhyl benzène, avec de l'ammoniac.

La réaction du procédé selon l'invention est conduite à une température comprise entre 150 et 350°C, plus particulièrement entre 180 et 270°C et, avantageusement,

30 dans un solvant organique polaire.

Pour la réaction de l'invention on peut, outre l'ammoniac, agir en présence d'un halogénure alcalin.

Ainsi, le procédé selon l'invention permet la préparation des produits de formule (I) :

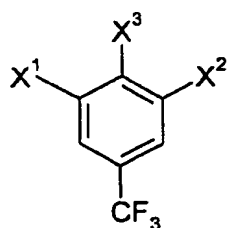


$X^1, X^2 = F, Cl, Br, I$

(I)

5

à partir de réactifs de formule (II) :



$X^1, X^2, X^3 = F, Cl, Br, I$

(II)

10

Lorsqu'il est présent, l'halogénure alcalin l'est en quantité catalytique, particulièrement en une quantité comprise entre 1 et 50% de la quantité de réactif de formule (II) utilisée, plus particulièrement en une quantité comprise entre 5 et 20%. L'halogénure alcalin est avantageusement un fluorure ou un bromure alcalin, de préférence un halogénure de lithium.

15

Le procédé selon l'invention est avantageusement mis en œuvre avec une teneur en eau du milieu réactionnel telle que le rapport  $H_2O/NH_3$  est inférieur à 80/100, de préférence inférieur à 20/100, plus préférentiellement inférieur à 2/100.

Le solvant organique éventuellement mis en œuvre dans l'invention est, de préférence, un solvant organique polaire, plus préférentiellement un solvant organique polaire non ionique, par exemple une N-alkyl-pyrrolidone dont le radical alkyle possède, de préférence, de 1 à 12 atomes de carbone. L'emploi de la N-méthyl-pyrrolidone est préféré.

La pression qui règne dans le milieu au cours de la réaction selon l'invention est une pression autogène résultant de l'utilisation d'un système fermé, par exemple un autoclave, afin de contrôler au mieux la quantité d'ammoniac présent.

Le produit issu de la réaction selon l'invention est séparé du milieu réactionnel par tout moyen conventionnel, par exemple par distillation, par extraction ou par extraction suivie de distillation ou encore par isolement de sels obtenus par action d'acide chlorhydrique.

En vue d'isoler le dérivé de l'aniline obtenu, le para-trifluorométhylbenzène polyhalogéné n'ayant pas réagi est séparé du milieu réactionnel. Dans le cas où le dérivé du benzène utilisé n'est présent qu'en faible quantité, cette étape peut être omise.

En menant la réaction du procédé selon l'invention dans un réacteur équipé d'un appareillage de distillation, le dérivé de l'aniline visé et le dérivé du benzène n'ayant pas réagi sont directement séparés du milieu réactionnel par distillation.

Pour isoler le produit de réaction visé par extraction, on ajoute au milieu réactionnel de l'eau et un solvant organique à bas point d'ébullition, par exemple de l'éther, du dichlorométhane ou de l'hexane. Après séparation de la phase aqueuse, on distille la phase organique afin de séparer le dérivé de l'aniline visé du dérivé du benzène n'ayant pas réagi. Le dérivé du benzène ainsi séparé est alors recyclé comme réactif pour le procédé de l'invention.

Un autre mode de séparation du produit de réaction de l'invention est sa salification par action d'acide chlorhydrique. Pour cela, on dilue le mélange réactionnel dans un solvant dans lequel le dérivé salifié de l'aniline visé est peu soluble, on fait ensuite agir un flux d'acide chlorhydrique dans le milieu réactionnel afin de faire

précipiter le dérivé de l'aniline visé ainsi salifié. On filtre ensuite le précipité obtenu.

Le procédé de l'invention permet la préparation des dérivés de l'aniline envisagés avec un taux de conversion des réactifs particulièrement avantageux. Les performances du procédé de l'invention varie cependant selon les conditions réactionnelles particulières choisies ; l'homme de l'art peut facilement trouver des conditions de réaction optimales en suivant les indications de la présente description.

Un autre avantage du procédé de l'invention est de permettre la transformation des trifluorométhylbenzènes polyhalogénés en dérivés de l'aniline avec un rendement élevé.

Ce procédé est également particulièrement avantageux en ce qu'il donne accès à une haute sélectivité favorisant la formation des para-trifluorométhylanilines polyhalogénées plutôt que des meta-trifluorométhylanilines polyhalogénées.

Un avantage supplémentaire du procédé de l'invention est qu'il permet des temps de réaction pouvant être courts ; par exemple des temps de réaction inférieurs à 10 heures, voire, des temps de réaction inférieurs à 5 heures peuvent être mis en œuvre.

Parmi les trifluorométhylanilines polyhalogénées dont le procédé selon l'invention permet la préparation, la 2,6-dichloro-4-trifluorométhylaniline est particulièrement intéressante comme intermédiaire de réaction pour la préparation de composés utilisés comme insecticides.

Les différents exemples qui suivent permettront de mieux illustrer le procédé de l'invention ainsi que les avantages qui y sont attachés ; toutefois, ces exemples ne limitent en rien l'étendue de l'invention.

Exemple n°1 :

Dans un autoclave, on mélange du 3,4,5-trichloro-trifluorométhylbenzène (0,681g, 2,73mmol), du fluorure de lithium (7,1mg, 0,273mmol) et de la N-méthyl-pyrrolidone (1,8ml). On refroidit à -95°C puis on ajoute de l'ammoniac (1,3g, 76.4mmol). On chauffe alors à 250°C et sous agitation pendant 4h, on laisse ensuite

revenir à température ambiante.  
On extrait le produit de réaction par un lavage à l'eau et au dichlorométhane puis on évapore après avoir séché la phase organique.

On obtient 0,453g (1,97mmol) de 2,6-dichloro-4-trifluorométhylaniline avec un taux de conversion du 3,4,5-trichloro-trifluorométhylbenzène de 97%, un ratio égal à 83/17 pour la sélectivité en 2,6-dichloro-para-trifluorométhyl-aniline par rapport à la 2,6-dichloro-meta-trifluorométhyl-aniline et un rendement de 87% en 2,6-dichloro-para-trifluorométhylaniline.

Exemple n°2 :

Dans un autoclave, on mélange du 4-bromo-3,5-dichloro-trifluorométhylbenzène (0,802g, 2,73mmol) et de la N-méthyl-pyrrolidone (1,8ml). On refroidit à -95°C puis on ajoute de l'ammoniac (1,3g, 76.4mmol). On chauffe alors à 200°C et sous agitation pendant 4h, on laisse ensuite revenir à température ambiante.

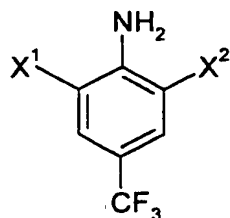
On extrait le produit de réaction par un lavage à l'eau et au dichlorométhane puis on évapore après avoir sécher la phase organique.

On obtient 0,428g (1.86mmol) de 2,6-dichloro-4-trifluorométhylaniline avec un taux de conversion du 4-bromo-3,5-dichloro-trifluorométhylbenzène de 91%, une sélectivité totale en 2,6-dichloro-para-trifluorométhylaniline et un rendement de 68% en 2,6-dichloro-para-trifluorométhylaniline.



## Revendications

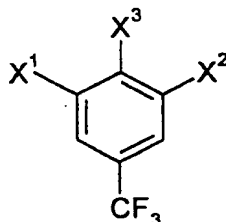
1. Procédé de préparation de produits de formule (I) :



$\text{X}^1, \text{X}^2 = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$

(I)

5 à partir de réactifs de formule (II) :



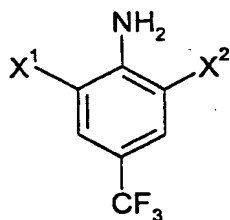
$\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3 = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$

(II)

en présence d'ammoniac et à une température comprise entre 150 et 350°C, de préférence entre 180 et 270°C.

10

2. Procédé de préparation de produits de formule (I) :

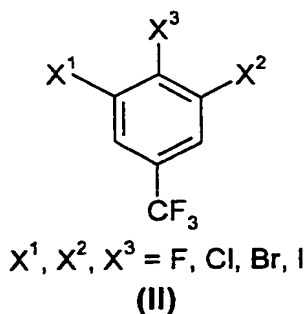


$\text{X}^1, \text{X}^2 = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$

(I)

à partir de réactifs de formule (II) :

8



en présence d'ammoniac, d'un halogénure alcalin et à une température comprise entre 150 et 350°C, de préférence entre 180 et 270°C.

- 5      3. Procédé selon la revendication 2 dans lequel l'halogénure alcalin est présent en quantité catalytique.
- 10      4. Procédé selon la revendication 2 dans lequel l'halogénure alcalin est présent en une quantité comprise entre 1 et 50%, de préférence entre 5 et 20%, de la quantité molaire de réactif de formule (II).
- 15      5. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 4 pour lequel la teneur en eau du milieu réactionnel est telle que le rapport  $H_2O/NH_3$  est inférieur à 80/100, de préférence inférieur à 20/100, plus préférentiellement inférieur à 2/100.
- 20      6. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 5 pour lequel est utilisé un solvant organique polaire, de préférence un solvant organique polaire non ionique.
7. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 6 pour lequel le solvant employé est une N-alkyl-pyrrolidone dont le radical alkyle possède de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, plus préférentiellement la N-méthyl-pyrrolidone.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 99/03090

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C209/10 C07C211/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 315 869 A (BAYER AG) 17 May 1989 (1989-05-17) page 16; examples IV-5	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 March 2000

Date of mailing of the international search report

23/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Pauwels, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Search Application No.

PCT/FR 99/03090

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0315869 A	17-05-1989	DE 3737983 A	03-08-1989
		DK 622988 A	10-05-1989
		JP 1157953 A	21-06-1989
		US 4952601 A	28-08-1990
		ZA 8808359 A	26-07-1989

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation internationale No  
PCT/FR 99/03090

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C07C209/10 C07C211/52

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 315 869 A (BAYER AG) 17 mai 1989 (1989-05-17) page 16; exemples IV-5	1-7

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 mars 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/03/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Pauwels, G

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De ... de l'Internationale No

PCT/FR 99/03090

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0315869 A	17-05-1989	DE 3737983 A	03-08-1989
		DK 622988 A	10-05-1989
		JP 1157953 A	21-06-1989
		US 4952601 A	28-08-1990
		ZA 8808359 A	26-07-1989